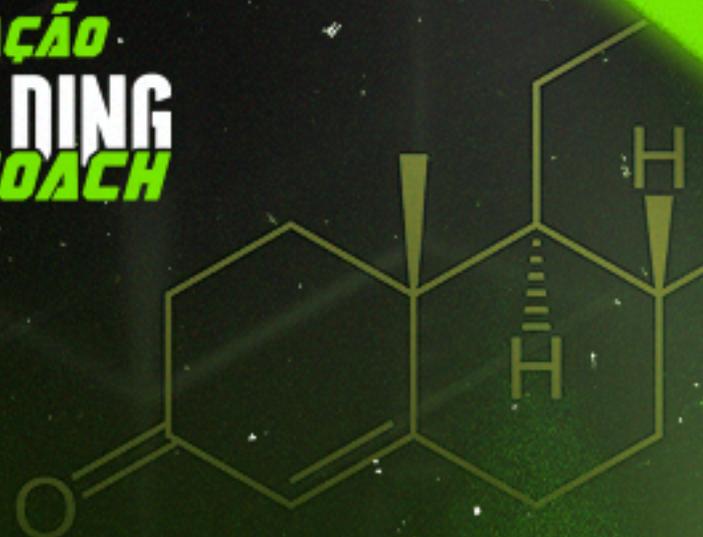




PÓS-GRADUAÇÃO
BODYBUILDING
COACH



FARMACOLOGIA **DOS ESTEROIDES** **E ANABOLIZANTES**



PÓS
UNIGUAÇU
premium



FACULDADE
UNIGUAÇU





NICÁCIO ACIOLI

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

Acadêmico finalista do curso de Nutrição.

Pós-graduação em Farmácia Clínica.

Pós-graduação em Bodybuilding Coach.

Cursos e especializações relacionadas às áreas de fisiologia, bioquímica e hormônios.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO AOS EFEITOS FISIOLÓGICOS DA TESTOSTERONA.....	3
2.	CONTEXTO HISTÓRICO DA SÍNTESE DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES.....	10
3.	CLASSES E FAMÍLIAS DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES.....	12
4.	EVIDÊNCIAS DO POTENCIAL ANABÓLICO DA TESTOSTERONA.....	18
5.	ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO USO DE EAAS.....	20
5.4.	ALTERAÇÕES NA PROLACTINA.....	31
6.	AGRADECIMENTOS.....	32
7.	REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO AOS EFEITOS FISIOLÓGICOS DA TESTOSTERONA

Os esteroides anabolizantes androgênicos (EAAs) foram compostos sintetizados a partir de modificações estruturais químicas feitas na molécula da testosterona. Assim como a molécula base (testosterona), estes compostos também geram efeitos anabólicos e androgênicos no organismo, embora em graus e magnitudes diferentes devido a estas alterações estruturais. Por isso, para entender como os EAAs agem, é necessário antes a compreensão de como a testosterona desempenha seus diversos efeitos fisiológicos no organismo.

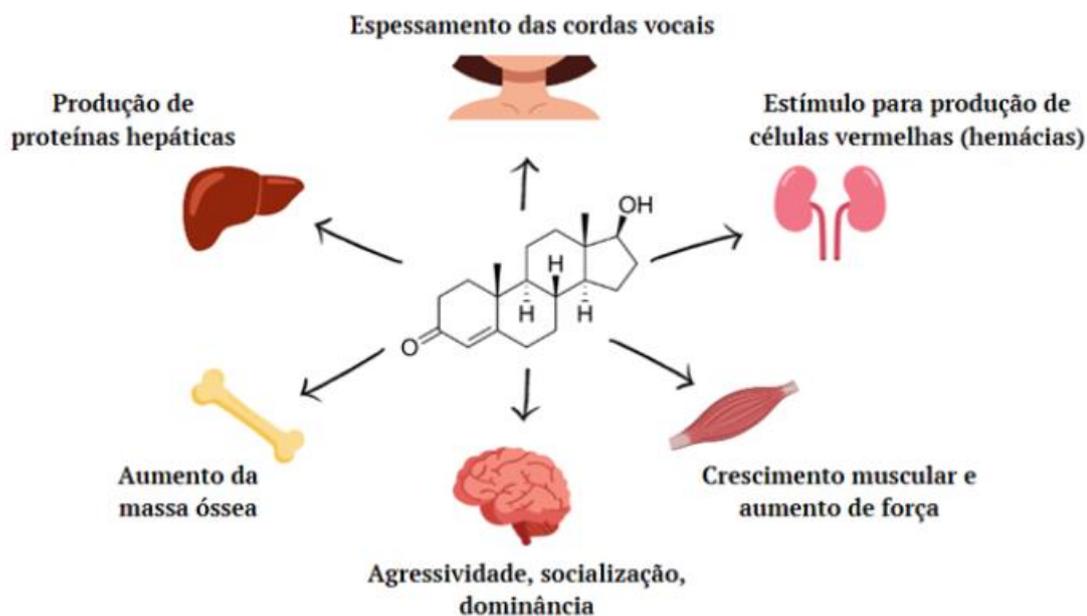
Os andrógenos, e em especial, a testosterona, podem exercer seus efeitos em diversas regiões do corpo, incluindo tecidos reprodutivos, músculos, ossos, folículos capilares, fígado, rins, sistema hematopoiético e sistema nervoso central. Seus principais efeitos nos tecidos-alvo estão relacionados com a geração de efeitos anabólicos e/ou androgênicos.

Os efeitos androgênicos são aqueles associados ao desenvolvimento de características sexuais masculinas primárias e secundárias, conhecidas popularmente como efeitos de virilização ou masculinização, e os efeitos anabólicos são aqueles associados ao crescimento do músculo esquelético e do osso.

No feto masculino, os andrógenos estimulam o desenvolvimento dos ductos de Wolff e da genitália externa masculina. A partir da puberdade, ocorre o aumento da produção de testosterona pela via testicular e isso resulta em efeitos androgênicos específicos desta fase, como o crescimento dos testículos, da genitália externa e das glândulas reprodutivas acessórias masculinas, como próstata, vesículas seminais e bulbouretrais.

Além disso, outros efeitos androgênicos são típicos da puberdade, como o alargamento da laringe causando engrossamento da voz, crescimento de pelos em regiões terminais, aumento da atividade das glândulas sebáceas, podendo contribuir com quadros de acne, e efeitos no SNC relacionados a libido e aumento da agressividade. Os efeitos anabólicos também passam a estar mais evidentes a partir

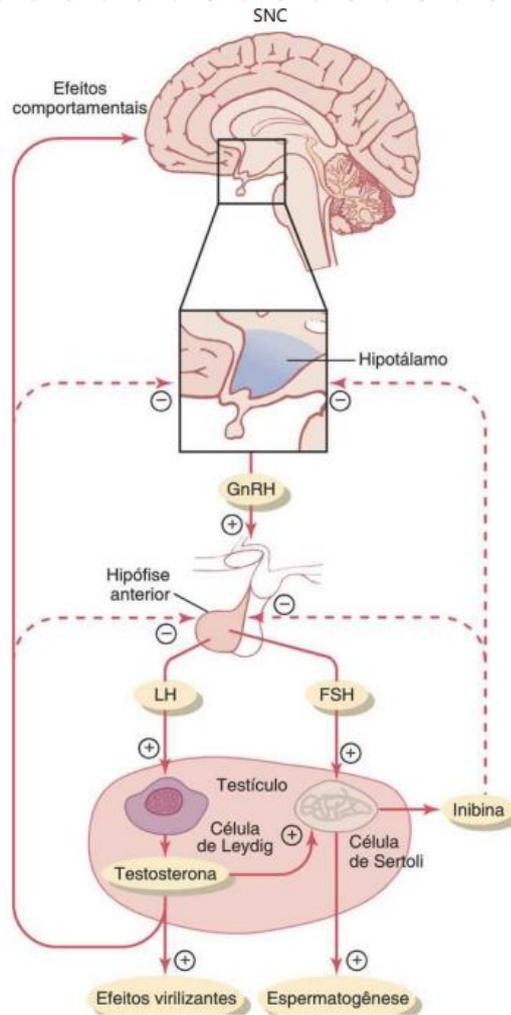
da puberdade e são representados pelo crescimento do músculo esquelético e do osso.



Legenda: Alguns efeitos fisiológicos da testosterona em diversos órgãos e tecidos do corpo humano.

1.1. COMO OCORRE A PRODUÇÃO ENDÓGENA DE TESTOSTERONA?

A produção de testosterona é regulada através do processo de feedback negativo que acontece no eixo hipotálamo-hipófise-testículos. No hipotálamo, o hormônio liberador de gonadotrofinas GnRH é secretado de forma pulsátil e atua diretamente na adenohipófise estimulando a liberação de dois hormônios: o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH). Estes dois hormônios produzidos pela hipófise atuam nos túbulos seminíferos presentes nos testículos estimulando dois principais grupos de células. O LH atua nos testículos estimulando as células de Leydig a produzir testosterona. As células de Leydig são também conhecidas como células intersticiais. O FSH atua nas células de Sertoli estimulando o processo de espermatogênese.



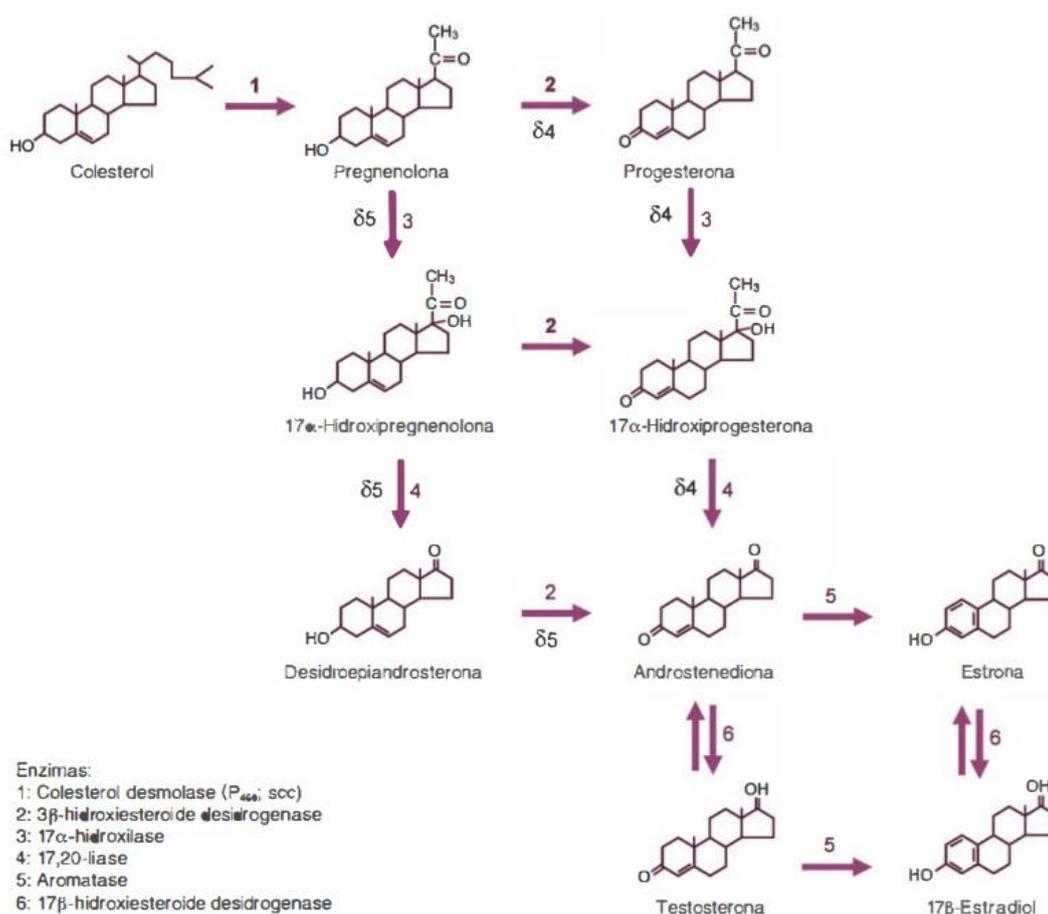
Legenda: Regulação da produção de testosterona através do eixo hipotálamo-hipófise-testículos.

Uma dúvida que talvez esteja ocorrendo neste momento é: “*como o LH estimula os testículos a produzirem testosterona?*”

Para entender como este processo funciona, é necessário considerar que as células de Leydig presentes no testículo expressam em sua superfície determinados receptores onde o LH pode se ligar, conhecidos como receptores LH/CGR.

A partir do momento que o LH se liga no seu receptor, ocorre uma série de reações intracelulares que irão iniciar o processo de síntese da testosterona a partir da molécula de colesterol, este processo é conhecido como esteroidogênese.

Inicialmente, o colesterol está presente no interior da célula intersticial e sofre uma clivagem na sua cadeia lateral mediada pela enzima colesterol desmolase, gerando a pregnenolona, o precursor comum de todos os hormônios esteroides. Quando a pregnenolona é gerada, podem ocorrer duas possíveis rotas para a formação dos hormônios sexuais, a depender do aparato enzimático utilizado. No fim do processo, a androstenediona, um andrógeno pouco potente, é convertida em testosterona. A imagem a seguir ilustra com detalhes as etapas do processo de esteroidogênese:



Em homens saudáveis, 95% da testosterona é produzida pelas células de Leydig a partir deste processo de esteroidogênese. Os ovários femininos e as glândulas suprarrenais de ambos os sexos também produzem testosterona, mas em quantidades muito pequenas.

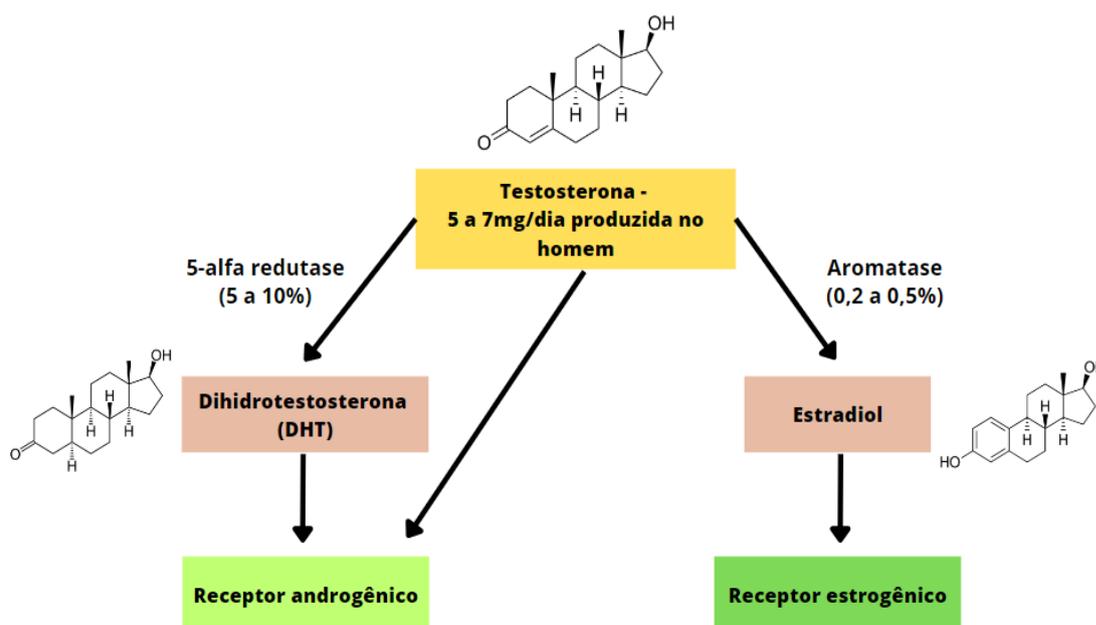
Depois de sintetizada, a testosterona pode ser direcionada para a circulação para que exerça seus efeitos fisiológicos nos diversos tecidos corporais. Entretanto,

por conta de seu caráter lipofílico, existe a necessidade de se ter o auxílio de transportadores para que aconteça o seu carreamento pela circulação sanguínea. Algumas proteínas cumprem com esta função de transporte. As principais que podem ser mencionadas incluem a SHBG (Globulina ligadora de hormônios sexuais), a albumina, a CBG (Globulina ligadora de corticosteroides ou transcortina) e uma isoforma da SHBG que é produzida pelos testículos, chamada de ABP (Globulina ligadora de andrógenos).

1.2. COMO A TESTOSTERONA GERA SEUS EFEITOS FISIOLÓGICOS?

Os efeitos anabólicos e androgênicos da testosterona são mediados através da sua ligação com o receptor androgênico que está presente em diversos locais do corpo. Dependendo do tecido, a testosterona também pode atuar como um pró-hormônio, podendo ser convertida em um de seus dois principais metabólitos, que são a di-hidrotestosterona (DHT) e o estradiol.

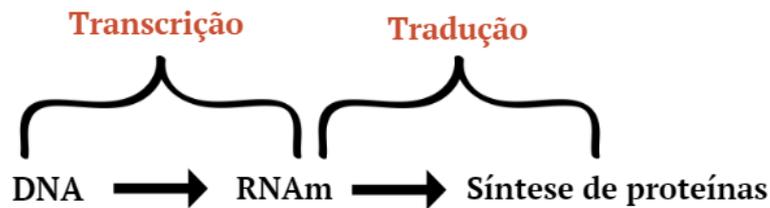
A conversão da testosterona em estradiol ocorre sob ação da enzima aromatase que está expressa em alguns tecidos, como o tecido adiposo. A geração dos efeitos fisiológicos nestes casos acontece através da ligação estradiol com o receptor estrogênico. Por outro lado, a conversão da testosterona em DHT ocorre mediante ação da enzima 5 α -redutase. O DHT é um andrógeno que possui mais afinidade pelo receptor androgênico do que a própria testosterona, podendo se ligar a este receptor com uma potência até 10 vezes maior. Por conta desta maior afinidade pelo receptor, alguns autores postulam que a via da 5 α -redução funciona como uma “via de amplificação”, pois através dela os efeitos androgênicos são potencializados. Por este motivo, costuma-se associar os efeitos de queda de cabelo, crescimento de pelos e aumento da oleosidade da pele ao DHT. A imagem a seguir ilustra a quantidade média de testosterona que é produzida de forma diária em um homem e as respectivas taxas médias de conversão pelas duas enzimas mencionadas acima:



Como dito anteriormente, os efeitos anabólicos e androgênicos da testosterona, do DHT e dos demais esteroides anabolizantes, acontece mediante a sua ligação com o receptor androgênico que está expresso em diversos tecidos do corpo humano.

O receptor androgênico (AR) está presente no interior das células, especificamente no citoplasma. A partir do momento que a testosterona entra no espaço intracelular e se liga a ele, forma-se então um complexo hormônio-receptor que se encaminha para o núcleo da célula com o objetivo de regular a expressão de genes-alvo presentes no DNA.

A testosterona e os demais esteroides anabolizantes participam diretamente do processo de transcrição gênica. Ou seja, o processo que envolve a produção de RNA mensageiro partir do DNA. Este processo de transcrição é importante porque constitui a primeira etapa que antecede a síntese de proteínas.



A partir do momento que o RNA mensageiro é produzido, ocorre então seu transporte até os ribossomos para que a informação contida nele seja traduzida e se faça então síntese de aminoácidos que codificarão uma proteína específica.

A regulação de genes-alvo do DNA feita pela testosterona e pelos demais esteroides anabolizantes vai depender do tecido-alvo em questão. No músculo esquelético, por exemplo, a testosterona vai ativar principalmente uma região do DNA responsável pela produção de proteínas contráteis, como os filamentos de actina e miosina, que formam as fibras musculares.

Apesar deste importante mecanismo de ação que acontece no núcleo da célula, é válido destacar também que hoje existem algumas evidências que dão suporte de que a testosterona também pode desempenhar seus efeitos através de mecanismos não genômicos.

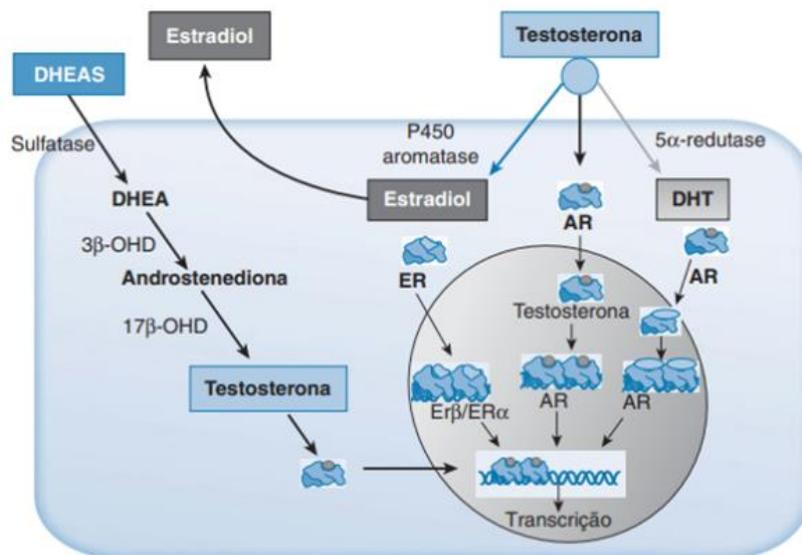


Imagem: Mecanismo de ação genômico da testosterona e do DHT. A ligação do andrógeno com o receptor androgênico forma o complexo hormônio-receptor que se encaminha até o núcleo da célula para regular a expressão de genes-alvo através do processo de transcrição.

2. CONTEXTO HISTÓRICO DA SÍNTESE DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Na década de 30, ocorreu a grande revolução dos esteroides anabolizantes e dos hormônios sexuais como um todo, onde químicos que trabalhavam para grandes empresas farmacêuticas, como Schering, Organon e Ciba, foram responsáveis pela síntese de uma série de hormônios esteroides. A síntese da testosterona feita em 1935 pelos pesquisadores Ruzica e Welstein estimulou a geração de pesquisas posteriores para que fossem desenvolvidos outros compostos de características semelhantes.

Na época, o intuito de se desenvolver esteroides anabolizantes a partir da molécula de testosterona era visando o tratamento de pacientes que estavam em determinadas condições clínicas, como em casos de deficiência hormonal ou quadros catabólicos.

A partir da síntese destes compostos, percebeu-se que possuíam de fato um grande potencial para tratar diversas enfermidades, evitando a perda de massa muscular e possibilitando o ganho de peso. Entretanto, não demorou muito para que os esteroides anabolizantes fossem utilizados para outras finalidades diferentes das que foram inicialmente projetados.

Após a descoberta da testosterona, várias outras formulações derivadas foram sintetizadas nos anos seguintes, como a metiltestosterona, administrada pela via oral, e o propionato de testosterona. Entre 1936 a 1938, testes realizados em humanos e animais demonstraram os efeitos anabólicos da testosterona no ganho de massa muscular.

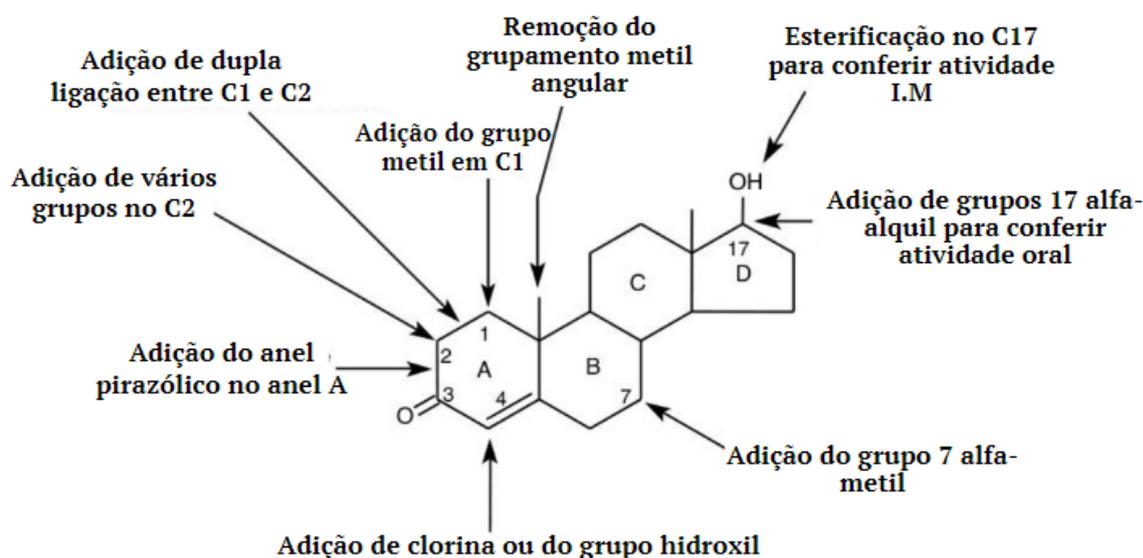
A partir da década de 50, boa parte dos esteroides anabolizantes estavam começando a serem sintetizados e a sua utilização para fins de estética e performance também já estava sendo difundida entre os atletas. Em 1956, a FDA aprovou o primeiro esteroide anabolizante oral que podia ser comercializado, chamado de Nilevar (Norentrandolona). Em 1958, a Ciba Pharmaceuticals já havia introduzido o Dianabol no mercado.

Entre as décadas de 60 e 70, a utilização de esteroides anabolizantes para fins estéticos já era uma prática comum entre os atletas. Nos ciclos da época, já se percebia a presença e a combinação de vários hormônios, como a Nandrolona, Stanozolol, Oxandrolona, Primobolan, entre outros. A partir do final da década de 80, outros fármacos, além dos esteroides anabolizantes, também passaram a ser utilizados com maior frequência dentro dos ciclos dos atletas, como o GH, insulina, diuréticos e hormônios tireoideanos.

3. CLASSES E FAMÍLIAS DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Como dito no tópico anterior, os esteroides anabolizantes foram sintetizados com o objetivo de que fossem agentes terapêuticos no tratamento de diversas condições patológicas. Entretanto, para que isso fosse possível, era necessário que fossem elaborados compostos químicos que tivessem o mesmo potencial anabólico que a testosterona, mas que ao mesmo tempo não gerassem os típicos efeitos androgênicos.

Na tentativa de sintetizar compostos que tivessem estas características, foram feitas uma série de alterações químicas na molécula de testosterona visando garantir o máximo efeito de anabólico dissociado do efeito androgênico. E além disso, também foram feitas alterações estruturais visando aumentar a biodisponibilidade destes compostos a partir do momento que fossem utilizados por diversas vias de administração. As principais alterações estruturais estão descritas na imagem a seguir:

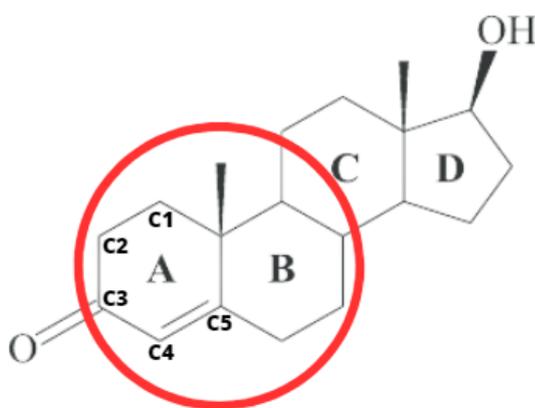


Adaptado de Kicman, 2008.

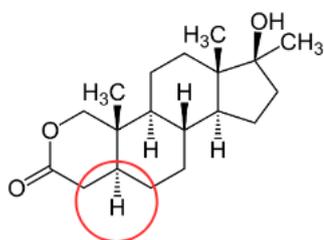
3.1. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E CARACTERÍSTICAS FARMACÓLOGICAS DAS CLASSES

As alterações estruturais feitas com a tentativa de reduzir os efeitos androgênicos são aquelas relacionadas a modificações químicas nos anéis A e B da molécula de testosterona. Em teoria, estas alterações potencializaram a atividade miotrófica e reduziram a atividade androgênica.

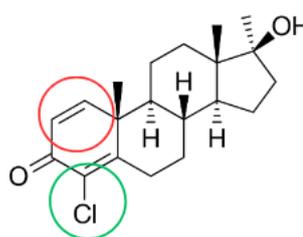
As principais alterações incluem a adição de uma ligação dupla entre C1 e C2, a adição de grupamentos funcionais no C4 e adição de hidrogênio no C5.



Alguns esteroides anabolizantes conhecidos popularmente hoje como de “baixo efeito androgênico” possuem alguma destas alterações mencionadas. Por exemplo, a Oxandrolona possui a presença de hidrogênio no carbono 5 e o Turinabol possui a presença de dupla ligação entre C1 e C2 além do grupamento cloro em C4.



Oxandrolona

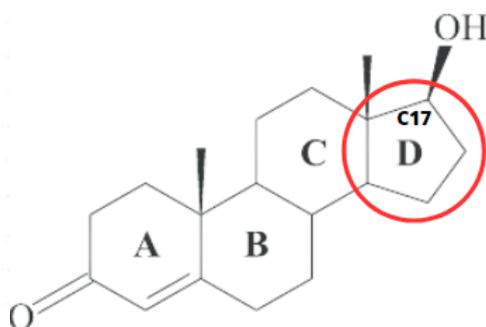


Turinabol

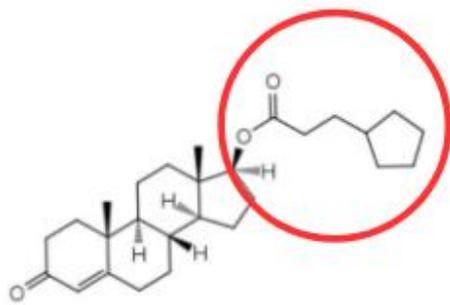
Algumas alterações estruturais foram feitas na molécula de testosterona e seus derivados visando possibilitar a sua administração pela via parenteral. As modificações relacionadas a isso se correlacionam com o processo de esterificação.

A esterificação consiste na adição de cadeias carbônicas que contém o grupo funcional éster e que são anexadas ao grupo 17-beta-hidroxil presente posição C17. Este processo possibilita que o fármaco seja administrado pela via parenteral e assim, se evite sua degradação pelo metabolismo de primeira passagem no fígado. A anexação destas cadeias carbônicas faz com que os processos de liberação e absorção ocorram de maneira gradativa.

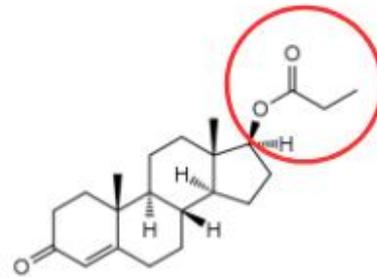
Após a administração local do hormônio, enzimas do tipo esterases vão atuar degradando aos poucos as cadeias de éster anexadas à molécula e dessa forma, liberam gradativamente o fármaco na circulação. Existem vários ésteres que podem ser anexados ao esteroide anabolizante (não apenas a testosterona), de acordo com a velocidade com que se deseje que o fármaco entre na corrente sanguínea.



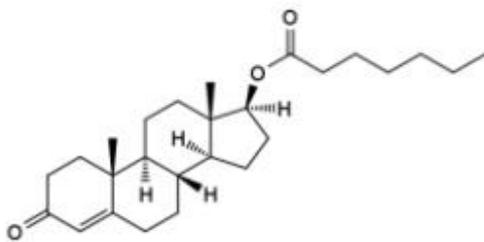
Exemplos de alguns ésteres de testosterona estão na figura abaixo. O tamanho da cadeia carbônica que é associada à molécula vai estar diretamente relacionada com o tempo de liberação do fármaco na circulação e também com seu tempo de permanência no organismo.



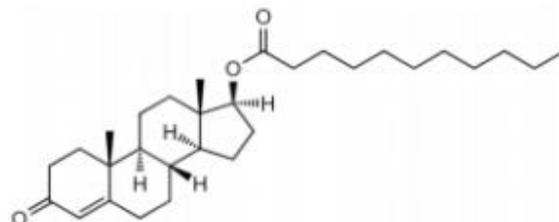
cipionato de testosterona



propionato de testosterona



enantato de testosterona



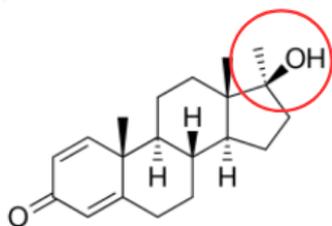
undecilato de testosterona

Por fim, outras alterações estruturais foram feitas na molécula de testosterona e seus derivados visando que fosse possível a sua administração pela via oral. Estas alterações estão relacionadas com o processo de 17-alfa-aquilação.

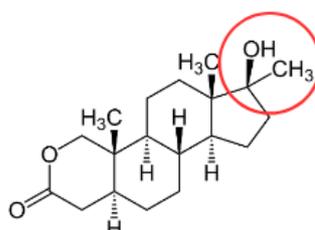
A 17-alfa-aquilação consiste na adição de grupamentos alquilados (metil, acetil, etc) na posição alfa do carbono 17. O objetivo desta alteração é a de tornar os fármacos resistentes ao metabolismo de primeira passagem no fígado, já que sem essa modificação, boa parte dos esteroides anabolizantes são degradados rapidamente quando ingeridos pela via oral. A adição de grupamentos alquila dificulta a inativação hepática do esteroide.

Apesar da 17-alfa-aquilação possibilitar o uso do esteroide pela via oral, deve-se considerar que ela também pode ser prejudicial por gerar maior estresse hepático neste processo de metabolização. Afinal, o fígado terá que “trabalhar mais” para inativar e degradar o fármaco. Por este motivo, os esteroides anabolizantes 17-alfa-alquilados são famosos pelo seu maior potencial de gerar hepatotoxicidade. Alguns esteroides clássicos pertencem a este grupo, como a Metandrostelona (Dianabol), a Oximetolona (hemogenin) e Oxandrolona. Vale destacar também que a adição de

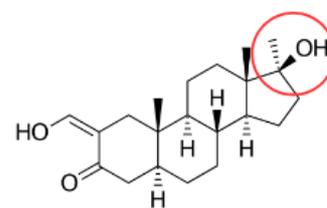
grupamentos metil na posição C1 também pode conferir atividade oral, a exemplo da Mesterolona (Primobolan). A imagem a seguir ilustra alguns exemplos de EAAs 17 alfa-alkilados e o Primobolan:



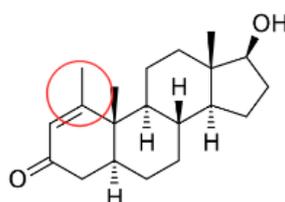
Dianabol



Oxandrolona



Hemogenin



Primobolan

3.2. PRINCIPAIS FAMÍLIAS DOS ESTEROIDES ANABOLIZANTES

Existem 3 principais famílias onde os esteroides anabolizantes podem ser classificados. Cada família contém hormônios que apresentam semelhanças estruturais entre si. É importante deixar claro que esta divisão em famílias costuma ser feita apenas por uma questão didática, visto que na prática, é comum de se observar que compostos de famílias distintas podem apresentar semelhanças de efeitos entre si (sejam eles anabólicos ou androgênicos), assim como compostos de uma mesma família podem ter perfis de ação totalmente diferentes.

TESTOSTERONA E SEUS DERIVADOS	DERIVADOS DA DIHIDROTESTOSTERONA (DHT)	DERIVADOS DA 19-NORTESTOSTERONA
Testosterona	Stanozolol	Nandrolona
Boldenona	Oxandrolona	Trembolona
4-Clorodeidrometiltestosterona (Turinabol)	Oximetolona (Hemogenin)	Gestrinona
Metandrostebolona (Dianabol)	Drostanolona (Masteron)	Noretindrona
Fluoximesterona (Halotestin)	Metenolona (Primobolan)	Levonorgestrel
	Mesterolona (Proviron)	Outras progestinas

Os derivados diretos da testosterona incluem a Boldenona, o Turinabol, o Dianabol e o Halotestin. Estes EAAs são conhecidos pelo seu razoável efeito anabólico e expressiva androgenicidade, com exceção do Turinabol. Os derivados do DHT incluem os EAAs que não possuem a dupla ligação entre o carbono 4 e o carbono 5 presentes no anel A. Por conta disso, não são susceptíveis de sofrerem ação da enzima 5 alfa-redutase e conseqüentemente, não geram metabólitos reduzidos. Estes compostos são conhecidos por terem um menor potencial androgênico e incluem a Oxandrolona, o Primobolan, o Masteron, Hemogenin, Proviron e Stanozolol. Os derivados da 19-nortestosterona incluem principalmente a Nandrolona e a Trembolona. Ambos os compostos são conhecidos por apresentarem expressivos efeitos anabólicos e também não sofrerem ação da enzima aromatase por conta da ausência do carbono 19.

4. EVIDÊNCIAS DO POTENCIAL ANABÓLICO DA TESTOSTERONA

Um famoso pesquisador chamado Bhasin publicou em 1996 um estudo revolucionário sobre os efeitos anabólicos gerados pela testosterona. Embora a utilização da testosterona e dos demais EAAs já estivesse disseminada dentro do meio esportivo, não haviam bons estudos até o momento que atestassem a eficácia dos esteroides anabolizantes na geração de benefícios estéticos.

Neste estudo de Bhasin, foram recrutados 40 homens experientes em levantamento de peso com idades entre 19 a 40 anos. O objetivo da pesquisa era verificar se a administração de doses suprafisiológicas de testosterona seria capaz de aumentar a força e o tamanho muscular dos indivíduos recrutados. Os participantes foram divididos em 4 grupos diferentes como ilustra o gráfico a seguir:

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
10 homens	9 homens	10 homens	11 homens
Sem hormônio (Placebo) e sem treinamento	Sem hormônio (Placebo) e com treinamento	Com hormônio (testosterona) e sem treinamento	Com hormônio (testosterona) e com treinamento

Os participantes foram submetidos a uma dieta padronizada ao longo do estudo e alguns grupos realizaram prática de exercícios físicos através de um treinamento de força. Os indivíduos que fizeram o uso de hormônios recebiam dosagens semanais de 600mg de enantato de testosterona.

Após o período da intervenção, que durou 10 semanas, foi verificado que quase todos os grupos tiveram aumentos significativos da massa livre de gordura (MLG). O único grupo que não apresentou melhoras foi o grupo 1, que utilizou placebo e não treinou. A tabela a seguir ilustra a média de ganhos entres os grupos:

Grupos	Nível de testosterona inicial	Nível de testosterona na semana 10	Aumento da MLG
Placebo sem treinamento	516 ng/dl	453 ng/dl	Não mudou
Testosterona sem treinamento	502 ng/dl	2828 ng/dl	3,2 kg
Placebo com treinamento	557 ng/dl	667 ng/dl	1,9 kg
Testosterona com treinamento	431 ng/dl	3244 ng/dl	6,1 kg

Além dos ganhos de massa livre de gordura, os indivíduos também tiveram aumentos expressivos de força, com exceção do grupo placebo sem treinamento.

Para alguns, os resultados deste estudo são surpreendentes, em especial pelo fato de que os indivíduos que fizeram o uso de testosterona e não treinaram tiveram ganhos superiores ao grupo placebo com treinamento. Ou seja, considerando este cenário, parece ser mais vantajoso utilizar hormônios sem treinar do que treinar sem fazer o uso de hormônios. Entretanto, é preciso considerar que este estudo teve curta duração, e por mais que os ganhos com esteroides costumem acontecer de forma rápida, os ganhos de massa muscular gerados pelo exercício acontecem de forma crônica. Se o estudo fosse conduzido em longo prazo, muito provavelmente o grupo que utilizou placebo e treinou teria mais vantagens dentro deste contexto. Mas, apesar disso, ficou claro a partir deste estudo que a testosterona associada ao treinamento possui grande capacidade de promover efeitos anabólicos expressivos e aumentar a força de indivíduos treinados.

5. ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO USO DE EAAS

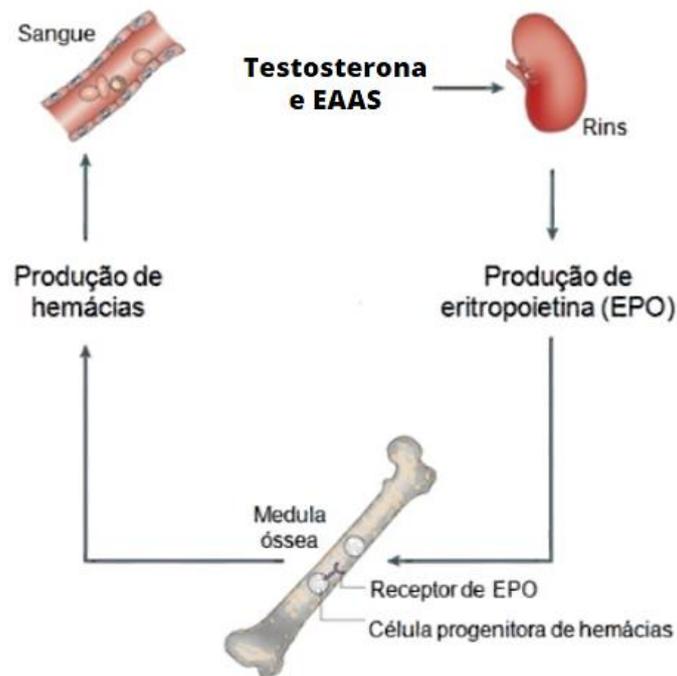
O uso de testosterona e esteroides anabolizantes androgênicos (EAAs) pode gerar alterações significativas em alguns marcadores de exames laboratoriais abrangendo períodos de uso de curto a longo prazo. Muitas destas alterações costumam ser mal compreendidas e algumas delas podem gerar repercussões significantes. Por isso, a compreensão destas alterações se faz necessária tanto para compreender a situação de saúde que o indivíduo se encontra bem como para propor intervenções de tratamento mais assertivas.

5.1. ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA E ERITROCITOSE

A eritrocitose, também chamada de policitemia, é uma das principais alterações laboratoriais que acontecem de forma secundária ao uso de EAAs. Ela é caracterizada por um aumento da produção das células vermelhas do sangue, conhecidas como hemácias ou eritrócitos.

O aumento da produção de hemácias nestes casos pode acontecer por vários mecanismos distintos. Um deles é representado pelo fato de que os rins expressam receptores androgênicos onde a testosterona e os EAAs podem se ligar.

A ligação dos andrógenos nestes receptores estimula os rins a produzirem um hormônio chamado Eritropoetina, também conhecido como EPO, que atua diretamente na medula óssea estimulando o processo de eritropoiese, que consiste na produção e maturação das hemácias, como mostra a figura a seguir:



Entender este mecanismo é importante porque ele explica o motivo pelo qual algumas pessoas podem ter uma produção exacerbada de hemácias mesmo com o uso de testosterona em doses de reposição.

Zitzmann e colaboradores (2007) observaram que indivíduos que possuíam polimorfismo genético nos receptores androgênicos presentes nos rins tinham uma resposta de eritrocitose acentuada. Este polimorfismo era caracterizado por uma menor repetição da sequência dos pares de base CAG (citosina-adenina-guanina). Ou seja, quanto menor era a repetição de CAG, maior era a resposta de eritrocitose.

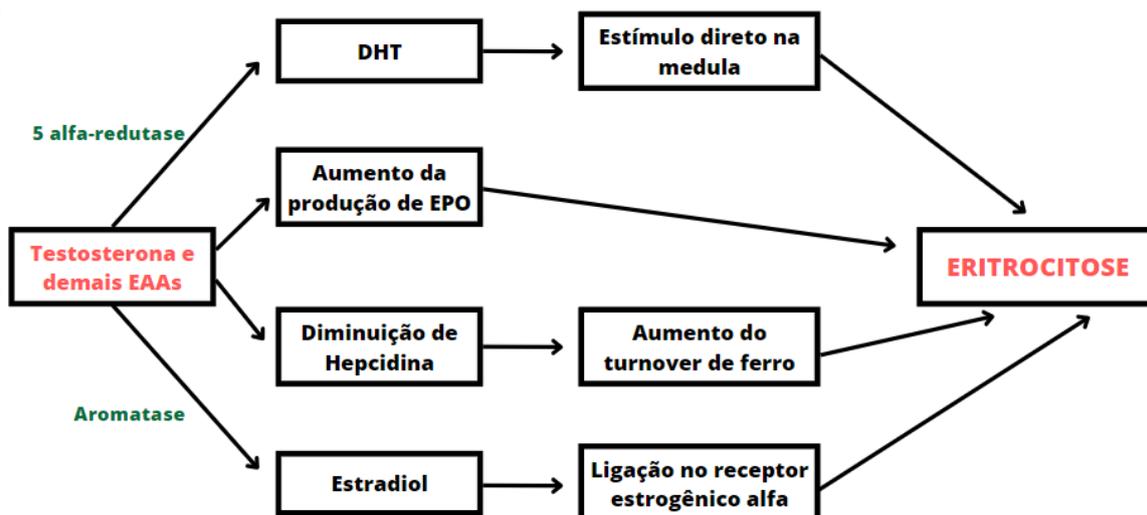
Além do aumento da síntese de EPO, a alteração dos processos regulatórios da absorção de ferro também consiste em um mecanismo pelo qual a eritrocitose pode acontecer de forma secundária ao uso dos EAAs.

A absorção de ferro é regulada, dentre outros fatores, por uma proteína chamada de hepcidina, produzida pelos hepatócitos. A hepcidina pode estar em níveis aumentados ou diminuídos. Quando está elevada, atua diminuindo a absorção de ferro pelo duodeno e reduz o seu transporte para o plasma através da inibição da ferroportina, uma proteína que possui função de fazer a exportação de ferro para o sangue.

Por outro lado, quando a hepcidina está reduzida, ocorre um aumento da absorção de ferro pelos enterócitos e um maior transporte para a circulação, aumentando a quantidade de ferro disponível para ser incorporado nas células vermelhas. Vale destacar aqui que o ferro é um importante micronutriente que está relacionado com o processo de maturação das hemácias.

A testosterona e os EAAs atuam diminuindo os níveis de hepcidina, podendo contribuir com o aumento da produção de eritrócitos através desta via. Além disso, alguns estudos verificam que a eritrocitose também pode ser estimulada por ação dos metabólitos da testosterona, como o DHT e o estradiol.

A figura a seguir ilustra um esquema com as principais vias pelo qual a testosterona e os EAAs podem aumentar a produção de células vermelhas de maneira direta ou indireta:



Adaptado de Ohlander e colaboradores (2018)

Laboratorialmente, a eritrocitose é identificada no exame por meio da elevação dos níveis de hemoglobina e hematócrito para acima dos valores de referência de acordo com o sexo.

A hemoglobina é uma proteína que se encontra ligada ao ferro no interior das hemácias e tem como principal função o transporte de oxigênio pelos tecidos do corpo.

O hematócrito é um parâmetro relativo ao percentual de células vermelhas que estão presentes no volume total de sangue. Quanto maior a proporção de hemácias presentes, maior será o valor do hematócrito, e quanto maior o hematócrito, maior a viscosidade do sangue.

Alguns estudos mostram que o aumento do processo de eritrocitose com uso de testosterona e EAAs acontece de forma dose-dependente e também sofre grande influência da idade.

Bhasin e colaboradores (2001) observaram que os níveis de hemoglobina aumentaram em 1,4g/dL após 20 semanas de administração semanal de 600 mg de enantato de testosterona em homens jovens. Esse aumento de hemoglobina se traduziria em elevações de 4% nos níveis de hematócrito. Por outro lado, em um estudo posterior, foi observado que homens mais velhos recebendo a mesma dosagem pela mesma duração tinham níveis de hemoglobina aumentados em 2,9 g/dL.

O estudo HAARLEM (2022) também demonstrou resultados interessantes nesta questão. Este foi um grande estudo observacional prospectivo no qual usuários de EAAs se auto-administravam doses médias de 898 mg semanalmente durante um período de 13 semanas. No final do ciclo, foi observado que os níveis de hematócrito aumentaram 3% em comparação com a linha de base. Notavelmente, enquanto apenas 5% dos indivíduos apresentavam níveis de hematócrito acima do intervalo de referência (> 50%) no início do estudo, 33% dos indivíduos apresentavam níveis de referência superiores ao final das 13 semanas. Porém, os níveis retornaram aos valores basais após um período de 3 meses com a interrupção do uso.

Um hematócrito elevado é problemático e visto com maus olhos pois aumenta o risco do indivíduo desenvolver complicações cardiovasculares que costumam estar relacionadas com eventos de trombose venosa, já que um sangue viscoso circula pelos vasos sanguíneos com maior dificuldade. Portanto, a lentificação do fluxo sanguíneo gerada pelo aumento do hematócrito pode contribuir com o aparecimento de um trombo e, posteriormente, episódios de tromboembolismo e/ou acidente vascular cerebral (AVC).

Apesar da elevação do hematócrito acontecer de forma esperada com o uso de testosterona e os demais EAAs, é necessário entender que em boa parte das vezes, esta elevação não irá repercutir em desfechos clínicos negativos.

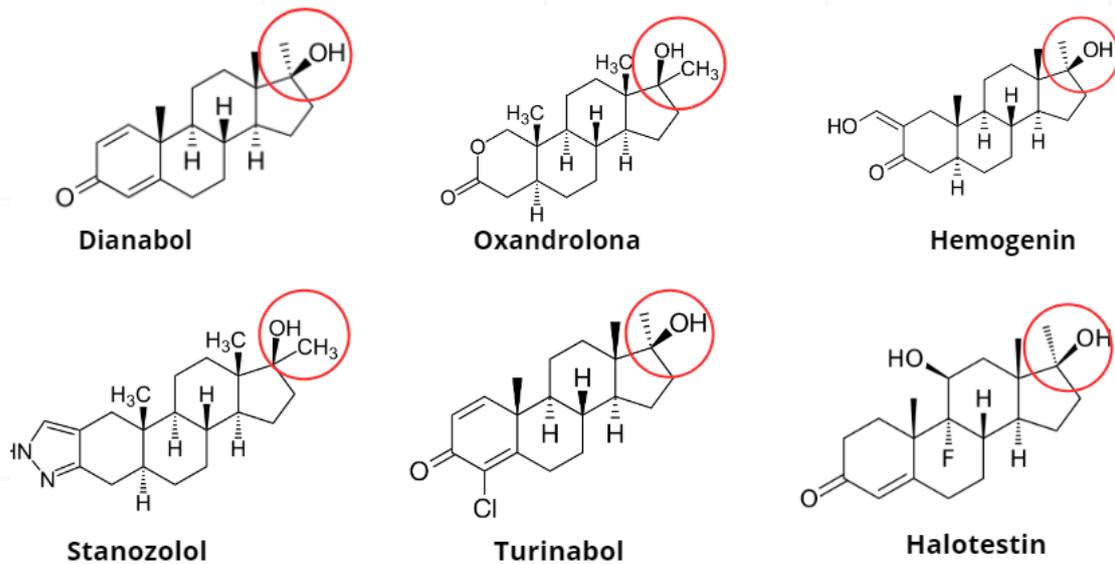
Normalmente, os laboratórios adotam valores de referência de hematócrito na faixa de 40-49% para os homens e 35-45% em mulheres. As sociedades e diretrizes costumam recomendar intervenções para reduzir o hematócrito quando este atinge faixas superiores a 54%, outras adotam o ponto de corte de 52%.

O fato é que usuários de EAAs dificilmente ultrapassam valores de hematócrito de 54%. Mesmo os que utilizam em doses de abuso. Além disso, em muitas das vezes, os altos níveis de hematócrito encontrados no exame acontecem por uma baixa ingestão de água pelo indivíduo, que faz com que o sangue fique hemoconcentrado e isso gera uma interpretação errônea do resultado visto. Níveis muito altos de hematócrito (>55-60%) são considerados mais preocupantes e podem necessitar de alguma intervenção.

5.2. ALTERAÇÕES NO PERFIL HEPÁTICO E HEPATOTOXICIDADE

Alguns dos EAAs são famosos e conhecidos pelos seus supostos efeitos danosos no fígado. Dentre eles, os principais relacionados a esta questão são os EAAs da família dos 17 alfa-alquilados, que incluem o Dianabol, Turinabol, Oxandrolona, Hemogenin, Halotestin e Stanozolol.

Como mencionado nos tópicos anteriores, os EAAs 17 alfa-alquilados são chamados assim por conta de uma modificação estrutural que apresentam no carbono 17 que possibilita a sua administração pela via oral, já que essa modificação faz com que eles se tornem resistentes ao metabolismo de primeira passagem no fígado e tenham sua biodisponibilidade aumentada.



Legenda: imagem dos esteroides 17 alfa-alkilados. Em destaque de vermelho, a alteração estrutural na posição C17 que possibilita a sua administração pela via oral.

O efeito tóxico dos EAAs no fígado costuma ser atribuído a esta resistência ao processo de metabolização, já que os hepatócitos ficam mais expostos a estes fármacos e precisam “trabalhar mais” para metabolizá-los, gerando sobrecarga hepática.

Algumas hipóteses foram propostas para explicar este efeito hepatotóxico causado pelos EAAs. A principal delas está relacionada a um aumento do estresse oxidativo no fígado causado pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) a partir da ligação do EAAs com seu receptor androgênio. Esse aumento da produção de ROS poderia ser explicado pelo aumento do processo de beta-oxidação mitocondrial de ácidos graxos por meio da regulação positiva da enzima carnitina palmitoiltransferase-1 (CPT-1) a partir da ligação dos EAAs com seus receptores presentes no fígado.

A maioria dos estudos que investigam os efeitos dos EAAs no fígado observam alterações das enzimas hepáticas. As transaminases alanina aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase (AST/TGO) são as mais que costumam sofrer alterações com uso dos esteroides. Por outro lado, as outras enzimas hepáticas como gama glutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e lactato desidrogenase (LDH) não costumam sofrer grandes alterações.

As enzimas AST e ALT atuam catalisando a conversão de aminoácidos em alfa-cetoácidos através de retirada e transferência de grupos amino (NH₂). As reações catalisadas por estas enzimas exercem papel importante na síntese e degradação de aminoácidos.

A AST/TGO está presente em outros tecidos além do fígado, como coração e músculo esquelético. Por este motivo, a AST pode estar acima dos valores de referência sem que haja necessariamente um problema hepático, a exemplo das elevações de AST que são secundárias à realização de uma atividade física intensa.

A ALT/TGP, por outro lado, está presente principalmente no fígado. Por isso, elevações desta enzima são mais específicas para indicar algum tipo de prejuízo hepático. Ambas enzimas podem estar aumentadas no sangue por conta de lesões ou destruição dos hepatócitos.

A GGT é uma enzima presente em vários órgãos (rins, intestino, próstata, fígado) e está envolvida no transporte de aminoácidos e peptídeos através das membranas celulares, na síntese proteica e na regulação dos níveis de glutatona. Os níveis de GGT costumam estar aumentados nos casos de obstrução biliar pós-hepática e intra-hepática.

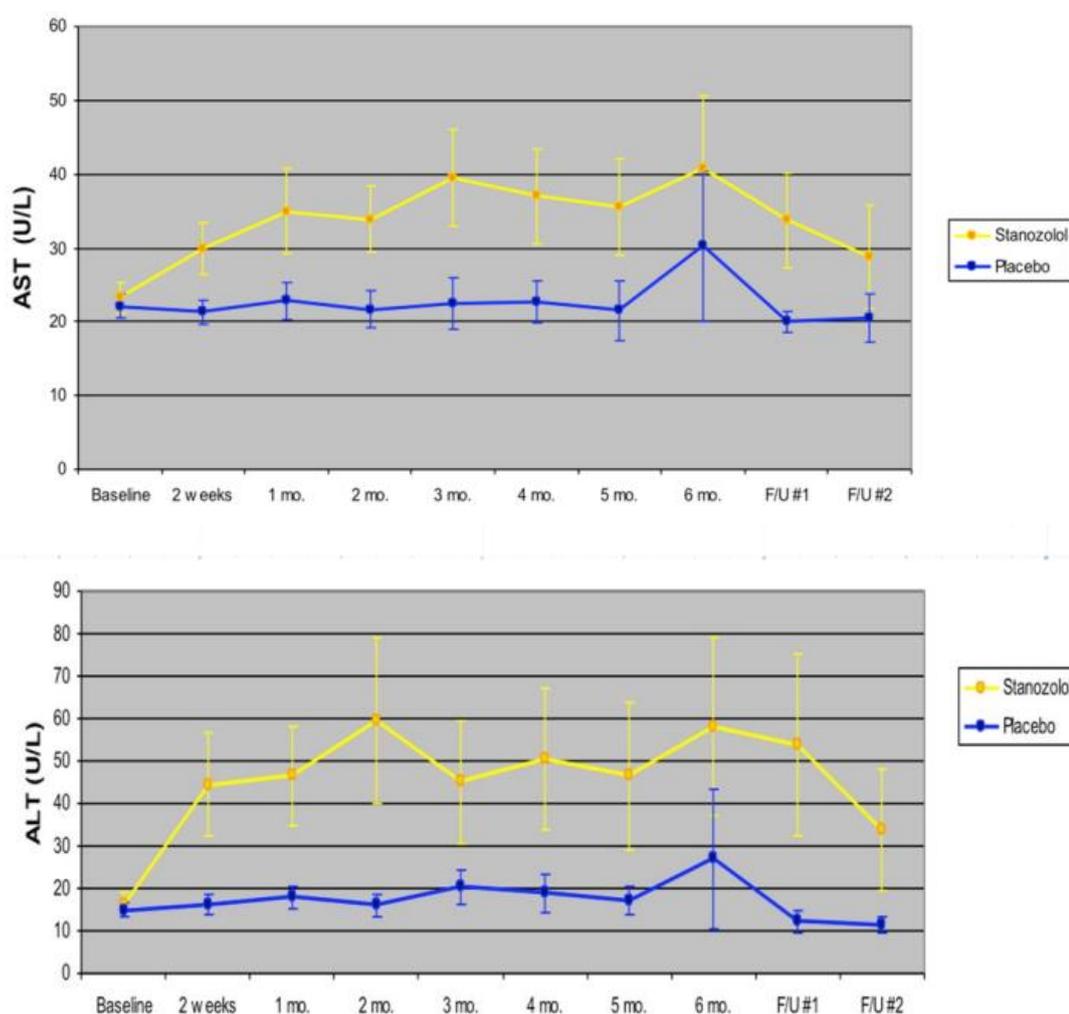
A avaliação de GGT em usuário de EAAs é importante pois ajuda a detectar disfunções hepáticas e diferencia as elevações de AST e ALT que são secundárias ao exercício.

Os esteroides da família dos 17 alfa-alquilados possuem graus variados de hepatotoxicidade que pode ser explicado pelas diferenças estruturais de cada composto.

Verdy e colaboradores (1968) examinaram os efeitos metabólicos de baixas doses de metandrostenolona (dianabol) em 18 pacientes idosos ateroscleróticos por um período de 9 semanas. Após o período de intervenção, os idosos que utilizaram 5mg de dianabol tiveram aumento médio de TGP de 14 para 24 U/L. O grupo que utilizou doses de 10mg tiveram aumento médio de TGP de 18 para 45 U/L. Os valores de TGO não tiveram alterações significativas.

No estudo de Grunfeld e colaboradores (2006), pacientes com HIV que receberam até 80mg de Oxandrolona por dia durante um período de 12 semanas não tiveram alterações significativas das enzimas hepáticas.

Por outro lado, Carson e colaboradores (2015) verificaram que mesmo doses baixas de 4mg/dia de Stanozolol eram capazes de causar alterações significativas nos níveis de TGO e TGP quando esta utilização era feita a longo prazo (6 meses). Os níveis das transaminases estavam até 3 vezes maiores quando comparados com o grupo controle, como pode ser visualizado na figura a seguir:



Apesar dos esteroides 17-alfa-alquilados causarem alterações das enzimas hepáticas, é preciso ter clareza sobre uma coisa: os exames laboratoriais não são

bons preditores da existência de lesões hepáticas. Ou seja, apesar dos níveis de TGO e TGP se elevarem de maneira esperada com o uso de alguns dos compostos mencionados, ainda sim são elevações que dificilmente ultrapassam 2 a 3 vezes os valores de referência, e, mesmo assim, não é possível estabelecer a presença de algum tipo de lesão.

As principais alterações estruturais hepáticas que podem ocorrer com o uso de EAAs e gerar algum tipo de lesão local são os adenomas, as pelioses hepáticas e as colangites.

Os adenomas hepáticos consistem em tumores benignos que podem se romper e causar um sangramento interno, levando à hipotensão e choque. Os adenomas dificilmente causam alterações nas transaminases hepáticas. É recomendado que se faça a verificação através de exames de imagem, como ultrassonografia ou tomografia computadorizada.

As pelioses hepáticas são caracterizadas pela proliferação e dilatação dos capilares sinusoidais presentes no fígado. Estes capilares se expandem com o acúmulo interno de sangue e eventualmente podem se romper, levando a um quadro de choque e óbito. Em alguns casos a doença pode progredir para icterícia, hepatomegalia ou insuficiência hepática. Nestes casos de peliose, as enzimas hepáticas podem estar normais ou levemente aumentadas. A identificação também é feita por meio da ultrassonografia ou tomografia computadorizada.

A colangite consiste na obstrução ou irritação das vias biliares. Nestes casos, o paciente costuma apresentar enjoos, náuseas e dores abdominais. Na maioria das vezes, os sintomas são leves e as alterações tendem a se restringir apenas a nível dos exames. Recomenda-se também a identificação por meio de exames de imagem.

Resumindo, os EAAs podem de fato desempenhar efeitos hepatotóxicos, especialmente os 17 alfa-alquilados. Entretanto, se basear apenas nos exames bioquímicos para avaliar as alterações e possíveis prejuízos no fígado é um erro, visto que muitas das alterações hepáticas são silenciosas e só podem ser identificadas a partir da visualização de exames de imagem. Vale combinar os dois parâmetros de

exames, em casos de suspeitas mais extremas, para ter uma melhor avaliação do perfil hepático do paciente.

ESCALA ABBAS-HALUCH DE HEPATOTOXICIDADE	
1-	Superdrol
2-	Estanozolol
3-	Halostestin
4-	Dianabol
5-	Metiltestosterona
6-	Hemogenin
7-	Turinabol
8-	Oxandrolona

Legenda: escala dos esteroides com base no seu potencial hepatotóxico. A ordem é decrescente (do mais hepatotóxico para o menos). Esta escala foi elaborada com base nas observações e anos de prática do professores Adam Abbas e Dudu Haluch.

5.3. ALTERAÇÕES NO PERFIL LIPÍDICO

O perfil lipídico, também chamado de lipidograma, consiste nos marcadores laboratoriais que envolvem parte do metabolismo lipídico, que abrange os níveis de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e triglicerídeos (TG).

O colesterol é o principal precursor lipídico utilizado para a síntese de hormônios esteroides, ácidos biliares e vitamina D. As lipoproteínas tem função de transportar os lipídeos na corrente sanguínea. O LDL transporta o colesterol do fígado para os tecidos extra-hepáticos, enquanto o HDL faz o “transporte reservo” do colesterol, captando o colesterol presentes nos tecidos periféricos e levando-o até o fígado. Altos níveis de LDL e baixos níveis de HDL estão relacionados com o aumento do risco cardiovascular e desenvolvimento de aterosclerose, que consiste na deposição de placas de gordura na parede das artérias.

A testosterona e os demais EAAs podem causar alterações no lipidograma pois atuam influenciando algumas etapas relacionadas a síntese e de degradação do colesterol, assim como afetam o metabolismo das lipoproteínas HDL e LDL.

De forma geral, os EAAs tendem a reduzir os níveis de HDL e aumentar os níveis de LDL, sendo que os 17 alfa-alquilados (Hemogenin, Dianabol, Stanozolol, Halotestin) costumam ser mais agressivos nestas alterações, promovendo, em média, reduções de 30% dos níveis de HDL e aumentando o LDL na mesma proporção.

O Stanozolol é conhecido por ser uma das drogas que mais afeta os níveis de HDL e LDL de forma negativa. No estudo de Carlson, já mencionado no tópico anterior, foi observado que doses de apenas 4mg/dia de Stanozolol por um período de 6 meses foram capazes de gerar reduções expressivas de HDL, onde os indivíduos saíram de uma linha de base média de 50mg/dL para valores que chegaram próximos de 20mg/dL.

A explicação para esta redução brusca de HDL com o uso de Stanozolol se deve a um aumento dos níveis de lipase triglicérido hepática, enzima responsável pela degradação das moléculas de HDL.

Os ésteres de testosterona costumam ter pouca influência no perfil lipídico, mesmo em doses suprafisiológicas. A única exceção é em relação aos níveis de HDL, que parecem ser reduzidos de forma dose-dependente com o uso de testosterona. Este fato pôde ser observado no estudo de Bhasin e colaboradores (2001):

Tabela 5.1. Homens com idade entre 19 e 35 anos, 20 semanas de uso de enantato de testosterona. Os níveis de colesterol total, LDL e triglicéridos não mudaram significativamente em nenhuma dose (BHASIN, 2001).

DOSAGEM	Testosterona total (ng/dL)	HDL no início (mg/dl)	HDL na semana 20 (mg/dl)
25 mg	253	46	51
50 mg	306	48	47
125 mg	570	48	43
300 mg	1345	47	41
600 mg	2370	43	34

As alterações dos níveis de LDL e HDL em usuários de EAAs podem ser preocupantes e em muitos casos vai demandar a utilização de recursos farmacológicos com o objetivo de atenuar estas alterações e diminuir o risco cardiovascular do indivíduo, pois vale lembrar que outras condições associadas ao

uso de EAAs vão estar contribuindo também com este risco aumentado, como a própria eritrocitose, uso de inibidores de aromatase, alterações no miocárdio, etc.

5.4. ALTERAÇÕES NA PROLACTINA

De todas as alterações laboratoriais mencionadas, esta costuma ser a mais especulativa e superestimada.

Vários usuários de esteroides costumam relatar que seus níveis de prolactina estão aumentados e isso gera neles várias queixas e colaterais. Esse aumento de prolactina costuma estar associado também a uma família específica, que é a família da 19-nortestosterona, onde estão incluídas a Nandrolona e a Trembolona.

Antes de falarmos sobre a questão laboratorial, é necessário entender a fisiologia da prolactina e os mecanismos pelos quais os EAAs poderiam supostamente aumentar os seus níveis.

A prolactina é produzida pelos lactotrofos da adenohipófise e tem sua secreção regulada por vários hormônios importantes. Dentre eles, o principal é a dopamina.

A dopamina atua se ligando nos receptores D2 presentes na hipófise lactotófrica e dessa forma, exerce um efeito inibitório sob a secreção de prolactina. Logo, quando a ação da dopamina está reduzida, seja por uma redução dos seus níveis circulantes ou por competição no receptor, os níveis de prolactina podem aumentar.

Quando a prolactina está presente em níveis excessivos ocorre uma supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, causando uma diminuição da produção de hormônios sexuais, seja em homens ou mulheres. Nestes casos, ocorrem sintomas típicos de hipogonadismo, normalmente relacionados a diminuição de libido/desejo sexual, alterações de humor e ansiedade.

A ideia de que os EAAs podem aumentar os níveis de prolactina se pauta no fato de que alguns esteroides podem ter uma ação mais pronunciada no sistema nervoso central e desenvolver efeitos neurotóxicos. A Trembolona costuma ser a principal acusada por este efeito.

Estudos em ratos demonstram que o efeito neurotóxico da Trembolona pode ser verificado a partir da morte de neurônios presentes no hipocampo destes animais. Alguns neurônios presentes nesta região estão relacionados com a produção de dopamina. Por isso, acredita-se que a morte destes neurônios dopaminérgicos estaria relacionada com a elevação dos níveis de prolactina, pois, como dito, a dopamina é um importante regulador da liberação de prolactina.

Este mecanismo é extrapolativo e mecanicista, visto que são dados observados em animais e não existem estudos em humanos que atestem elevação dos níveis de prolactina com a Trembolona ou qualquer outro esteroide anabolizante.

Vale destacar também que existe uma grande confusão a respeito do que significa “níveis de prolactina elevados”. Os limites superiores dos valores de referência de prolactina que são adotados pelos laboratórios geralmente ficam na faixa de 18 a 20ng/mL. A maioria das elevações encontradas nos exames não chegam a ser maiores que 30ng/mL. Além disso, são alterações causadas por estresse, medicações ou exercício físico. Níveis de prolactina que são realmente preocupantes e prejudiciais ficam na faixa de 100ng/mL ou superiores a isso. Mas nestas situações, já costumam envolver casos de macro ou microprolactinoma.

Por fim, ainda que possa ocorrer um aumento dos níveis prolactina pelo uso de EAAs, seja de maneira direta ou indireta, vale lembrar que o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas já está suprimido e que o indivíduo possui altos níveis de andrógenos circulantes. Ou seja, é muito improvável que aconteça qualquer tipo de repercussão clínica por conta disso.

6. AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer você que chegou até o fim deste ebook. O tema tratado neste material merece atenção por conta de todo o uso indiscriminado que é feito nos dias atuais, gerando bastante desinformação e mitos entre os indivíduos que fazem a utilização de EAAs para fins estéticos. Espero que os tópicos explanados tenham sido úteis e que sirvam de embasamento para a sua atuação profissional.

“Ciência é muito mais uma maneira de pensar do que um corpo de conhecimentos”

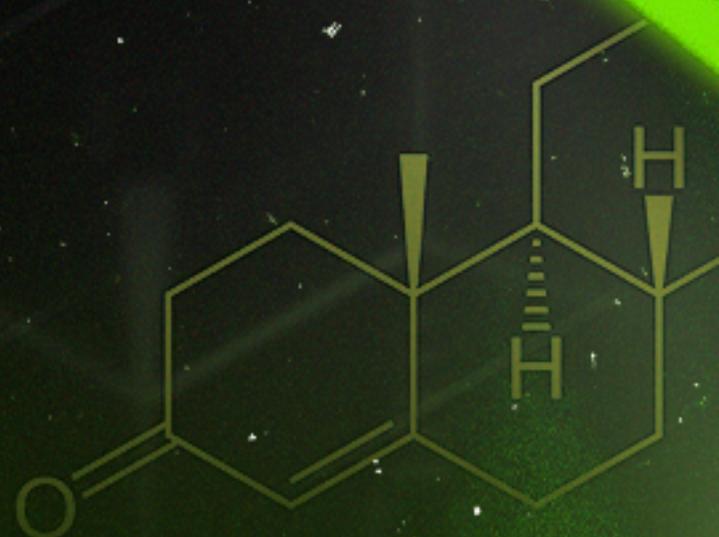
Carl Sagan.

7. REFERÊNCIAS

- BHASIN, S. **The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men.** N Engl J Med. 1996 Jul 4;335(1):1-7. doi: 10.1056/NEJM199607043350101.
- BOND, P. Smit DL, de Ronde W **Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks?**, Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 19;13:1059473. doi: 10.3389/fendo.2022.
- BOND P, Llewellyn W, **Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity.** Van Mol P. Med Hypotheses. 2016 Aug;93:150-3. doi: 10.116/j.mehy.2016.06.004.
- CARSON, P. **Liver enzymes and lipid levels in patients with lipodermatosclerosis and venous ulcers treated with a prototypic anabolic steroid (stanozolol): a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.** Int J Low Extrem Wounds. 2015 Mar;14(1):11-8. doi: 10.1177/1534734614562276.
- GRUNFELD, C. **Oxandrolone in the treatment of HIV-associated weight loss in men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Mar;41(3):304-14. doi: 10.1097/01.qai.0000197546.56131.40
- GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica.** . e Hall J.E. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.
- HALUCH, Dudu. **Hormônios no Fisiculturismo (História, Fisiologia e Farmacologia)** - 2019.
- HALUCH, Dudu. **Testosterona (Fisiologia, Estética e Saúde)** – 2020.
- KICMAN. **Pharmacology of anabolic steroids.** Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):502-21. doi: 10.1038/bjp.2008.165.
- OHLANDER, SJ. **Erythrocytosis Following Testosterone Therapy.** Sex Med Rev. 2018 Jan;6(1):77-85. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001.
- SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7ª Edição,** Artmed, 2017.

VERDY, M. **Effect of methandrostenolone on blood lipids and liver function tests.**
1968 Feb 24;98(8):397-401. PMID: 4866087

RIZZUTI, André. **Testosterona e hormônios anabólicos androgênicos: volume 1/**
Lura Editorial - 1º edição- São Paulo, 2021.



PÓS
UNIGUAÇU
premium.



FACULDADE
UNIGUAÇU



uniguacu.com.br  [uniguacubrasil](https://www.instagram.com/uniguacubrasil)



OH